

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

★KNOL B05 92-324574/40 ★DE 4109134-A
Prepn. contg. verapamil and trandolapril - for treating hypertension,
coronary heart disease, coronary insufficiency, arrhythmia and as
renal protectants

KNOLL AG 91.03.20 91DE-4109134

(B02) (92.09.24) A61K 31/405, 31/275

Medicaments contg. verapamil (I) and trandolapril (II) in the wt.
ratio 500-10:1, are new.

(I) and (II) may be present as their salts.

USE/ADVANTAGE - The medicament is useful in treatment of
hypertension/hypertension, coronary heart disease, coronary
insufficiency or heart rhythm disorders, and in protection of kidneys.
(I) is a Ca-antagonist. (II) is an ACE inhibitor. the combination
works synergistically and (II) increases the bioavailability of (I). (I)
and (II) may be present as their salts. (2pp Dwg.No.0/0)
C92-144244

4/14 WPIL - (C) Derwent

AN - 1992-324574 [40]

TI - Prepn. contg. verapamil and trandolapril - for treating
hypertension, coronary heart disease, coronary insufficiency,
arrhythmia and as renal protectants

PA - (KNOL) KNOLL AG

PN - DE4109134 A 19920924 DW1992-40 A61K-031/405 2p *

AP: 1991DE-4109134 19910320

EP-508511 A1 19921014 DW1992-42 A61K-037/64 Ger 4p

AP: 1992EP-0200728 19920307

DSR: PT

- WO9216229 A1 19921001 DW1992-42 A61K-037/64 Ger 9p

AP: 1992WO-EP00511 19920307

DSNW: AU BR CA CS HU JP KR NO PL

DSRW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LU MC NL SE

- AU9213517 A 19921021 DW1993-03 A61K-037/64

FD: Based on WO9216229

AP: 1992AU-0013517 19920307; 1992WO-EP00511 19920307

- NO9303332 A 19930917 DW1993-51 A61K-037/64

AP: 1992WO-EP00511 19920307; 1993NO-0003332 19930917

- ZA9202002 A 19931124 DW1994-01 A61K-000/00 6p

AP: 1992ZA-0002002 19920319

- EP-576452 A1 19940105 DW1994-02 A61K-037/64 Ger

FD: Based on WO9216229

AP: 1992EP-0905718 19920307; 1992WO-EP00511 19920307

DSR: AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

- CZ9301450 A3 19940216 DW1994-14 A61K-037/64

AP: 1993CZ-0001450 19920307

- BR9205712 A 19940607 DW1994-26 A61K-037/64

FD: Based on WO9216229

AP: 1992BR-0005712 19920307; 1992WO-EP00511 19920307

- JP06505720 W 19940630 DW1994-30 A61K-037/54 4p

FD: Based on WO9216229

AP: 1992JP-0505502 19920307; 1992WO-EP00511 19920307

- HUT065869 T 19940728 DW1994-31 A61K-031/135

FD: Based on WO9216229

AP: 1992WO-EP00511 19920307; 1993HU-0002650 19920307

- EP-576452 B1 19941109 DW1994-43 A61K-037/64 Ger 3p

FD: Based on WO9216229

AP: 1992EP-0905718 19920307; 1992WO-EP00511 19920307

DSR: AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

- DE59200776 G 19941215 DW1995-04 A61K-037/64

FD: Based on EP-576452; Based on WO9216229

AP: 1992DE-5000776 19920307; 1992EP-0905718 19920307; 1992WO-EP00511
19920307

AU-655242 B 19941208 DW1995-05 A61K-037/64

FD: Previous Publ. AU9213517; Based on WO9216229

AP: 1992AU-0013517 19920307

- ES2063581 T3 19950101 DW1995-08 A61K-037/64

FD: Based on EP-576452

AP: 1992EP-0905718 19920307

- TW-257673 A 19950921 DW1995-49 A61K-031/275

AP: 1992TW-0102153 19920321

- CZ-281286 B6 19960814 DW1996-39 A61K-038/55

FD: Previous Publ. CZ9301450

AP: 1993CZ-0001450 19920307

- HU-212941 B 19961230 DW1997-14 A61K-031/405

FD: Previous Publ. HU--65869; Based on WO9216229

AP: 1992WO-EP00511 19920307; 1993HU-0002650 19920307

- EP-508511 B1 19971210 DW1998-03 A61K-038/55 Ger 3p

AP: 1992EP-0200728 19920307

DSR: PT

- BR1100302 A3 19980428 DW1998-23 A61K-031/275



⑬ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift

⑩ DE 41 09 134 A 1

⑤① Int. Cl.⁵:

A 61 K 31/405

A 61 K 31/275

// (A 61 K 31/405,
31:275)

②① Aktenz ichen: P 41 09 134.5

②② Anmeldetag: 20. 3. 91

②③ Offenlegungstag: 24. 9. 92

DE 41 09 134 A 1

⑦① Anmelder:

Knoll AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:

Eckardt, Albin, Dr., 6916 Wilhelmsfeld, DE; Gries,
Josef, Dr., 6706 Wachenheim, DE; Lehmann, Hans
Dieter, Prof. Dr., 6945 Hirschberg, DE; Kirsten,
Edward B., Dr., Nutley, N.J., US

⑤④ Erzeugnisse, enthaltend Verapamil und Trandolapril

⑤⑦ Es wird eine Kombination aus Verapamil und Trandolapril
beschrieben, die sich gut zur Blutdrucksenkung verwenden
läßt.

DE 41 09 134 A 1

Beschreibung

Es ist bereits bekannt, daß der Ca-Antagonist Verapamil (Merck-Index 1989, Nr. 9851) und der ACE-Inhibitor Trandolapril (= N-(1S-Carboethoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2S,3aR,7aS-octahydroindol-2-carbonsäure, US-PS 49 33 361) blutdrucksenkende Eigenschaften besitzen.

Ebenso sind Kombinationen von Verapamil mit anderen ACE-Inhibitoren (EP 2 88 732) und von Trandolapril mit anderen Ca-Antagonisten (EP 2 65 685) beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend Verapamil und Trandolapril im Verhältnis 500 : 1 bis 10 : 1.

Das angegebene Verhältnis bezieht sich auf Gewichtsteile. Bevorzugt ist ein Verhältnis von 300 : 1 bis 50 : 1.

In der Kombination kann das Verapamil in Form eines physiologisch verträglichen Salzes vorliegen. Zur Salzbildung mit Verapamil kommen insbesondere Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Amidosulfonsäure und Oxalsäure in Betracht. Bevorzugtes Salz ist das Hydrochlorid.

Das Trandolapril kann in der Kombination ebenfalls als Salz vorliegen. Da Trandolapril sowohl eine saure als auch basische Gruppe besitzt, kann es sowohl mit den oben genannten Säuren als auch mit physiologisch verträglichen Basen, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Salze bilden. Bevorzugt ist das freie Trandolapril.

Die neue Kombination eignet sich zur Behandlung von Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen sowie zum Schutz der Nieren.

Die erfindungsgemäße Kombination kann in üblicher Weise oral verabfolgt werden.

Die Dosierung hängt von Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Dosis zwischen 50 und 300 mg Verapamil und 0,2 bis 4 mg Trandolapril.

Die neue Kombination kann in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Retardtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Pellets, Retardpellets oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 10 bis 90 Gew.-%.

In der Kombination können sowohl Verapamil alleine als auch beide Einzelstoffe in retardierter Form vorliegen. Das Verapamil liegt vorzugsweise als Retardform und das Trandolapril in einer Instant-Release-Form vor.

In pharmakologischen Untersuchungen wurde gefunden, daß weder Verapamil-SR allein (10 mg/kg/Tag) noch Trandolapril allein (3 mg/kg/Tag) den diastolischen Blutdruck wacher normotoner Hunde zu senken vermögen.

In Kombination bewirkten die genannten Dosen

(10 mg/kg/Tag Verapamil-SR + 3,0 mg/kg/Tag Trandolapril) dagegen eine deutliche (14 bis 17 mm Hg), signifikante und anhaltende (> 24 h) Senkung des diastolischen Blutdruckes.

Weiterhin wurde gefunden, daß bei diesen Tieren die Behandlung mit Verapamil-SR allein eine Verlängerung der atrio-ventrikulären Überleitungszeit (PR-Zeit) und bei einem Teil der Tiere AV-Blockierung II. Grades zur Folge hatte. Diese Nebenwirkungen waren unter der Gabe der Kombination nicht stärker ausgeprägt.

In Versuchen an Hochdruckratten senkte die Kombination den Blutdruck nach wiederholter oraler Applikation signifikant stärker, als nach der Summe aus den Wirkungen der Einzelsubstanzen zu erwarten war.

Aus diesen Ergebnissen kann ebenfalls gefolgert werden, daß die erwünschte Blutdrucksenkung bei Gabe der Kombination verstärkt ist, die Nebenwirkung auf die atrio-ventrikuläre Überleitung jedoch nicht. Daraus resultiert eine Vergrößerung der therapeutischen Breite.

Diese an Tieren gefundene überadditive Wirkung der Kombination zeigt sich auch an Patienten mit Bluthochdruck.

Darüber hinaus wurde überraschend gefunden, daß Trandolapril die Bioverfügbarkeit von Verapamil ganz wesentlich erhöht.

Beispiel

In eine Hartgelatine kapsel wurden eine Verapamil-HCl-Retardtablette mit 120 mg Wirkstoff und ein Trandolapril-Granulat mit 0,5 mg nicht reardiertem Trandolapril gefüllt und anschließend die Kapsel verschlossen.

Patentanspruch

1. Arzneimittel, enthaltend Verapamil und Trandolapril im Verhältnis 500:1 bis 10 : 1.